



# PATENTSCHRIFT 140 254

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 140 254 (44) 20.02.80 Int. Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 H 19/10  
C 07 H 19/06  
(21) WP C 07 H / 209 494 (22) 04.12.78

- 
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Berlin, DD
- (72) Bärwolff, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD; Demirov, Georgi D., Dr.rer.nat. Dipl.-Chem., BG; Golovinsky, Evgeny V., Dr.sc.nat. Dipl.-Chem., BG
- (73) siehe (72)
- (74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin, AG Patent- und Neuererwesen, 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70
- 
- (54) Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden
- 

(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden zu entwickeln. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I durch Umsetzung entsprechender Ausgangsverbindungen (I, X = OH) in Gegenwart von NaH mit einem Sulfonsäurechlorid zu einem Sulfonester und anschließend mit XH bzw. seinen Salzen. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie.

X = NH<sub>2</sub>, NHHN<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl)<sub>2</sub>, NH-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl)<sub>2</sub>, NHOH, N<sub>3</sub>, NH-CH(R<sub>1</sub>)COOR<sub>2</sub>, SH, SR<sub>1</sub>, OR<sub>1</sub>, Äthylenimin oder Hal, wobei R<sub>1</sub> = H, Alkyl, Aryl oder Alkaryl, R<sub>2</sub> = H oder Alkyl,

Y = O, S, NH,

Z = Hal, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl, Alkoxy,

R = ein gegebenenfalls durch Phosphat oder Halogen verestertes, in den OH-Gruppen geschütztes Monosaccharid, Aryl, Alkyl oder ein heterocyclischer Rest. - Formel -



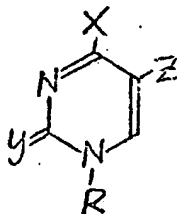
-1- 209 494

Dr. Bärwolff, Dr. Demirow  
Dr. Golowinski

Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-  
Nucleosiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der  
allgemeinen Formel I



I, in der X =  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHNH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$ ,  
 $\text{NH-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$ ,  $\text{NHOH}$ ,  $\text{N}_3$ ,  
 $\text{NH-CH}(\text{R}_1)\text{COOR}_2$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}_1$ ,  $\text{OR}_1$ ,  
Äthylenimin oder Hal,  
wobei  $\text{R}_1$  = H, Alkyl, Aryl oder  
Alkaryl und  
 $\text{R}_2$  = H oder Alkyl dar-  
stellt,

Y = O, S, NH

Z = Hal, gegebenenfalls substi-  
tuiertes Alkyl, Aryl,  
Alkoxy und

R = ein gegebenenfalls durch  
Phosphat oder Halogen ver-  
estertes, in den OH-Gruppen  
geschütztes Monosaccharid,  
Aryl, Alkyl, heterocyclischer  
Rest bedeuten.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Einige Verbindungen der Formel I sind bereits bekannt. So wurden acylierte Uridine ( $X = O$ ,  $Y = O$ ,  $R = \text{Ribose}$ ) mit  $P_2S_5$  in Pyridin zum 4-Thiouridin umgesetzt, welches mit Methyljodid methyliert und anschließend mit  $NH_3$  in die 4-Aminoverbindung Cytidin ( $X = NH_2$ ) überführt wurde (J. Med. Chem. 9, 1966, S. 101 J.J. Fox, N. Miller, I. Wempen).

Ein anderer Weg führt über die Silyläther. Durch Persilylierung wird die 4-Stellung von Uridinen aktiviert, anschließend wird mit  $NH_3$  zu den entsprechenden Cytidinen umgesetzt.

(J. Liebigs Ann. Chem., 1975, S. 988 H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, U. Niedballa)

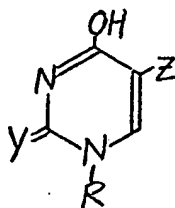
Beide Methoden erfordern für die Aktivierung bzw. Aminierung drastische Bedingungen. Beispielsweise ist für die Persilylierung und Aminierung von Uridin ein mehrtägiges Erhitzen im Druckgefäß auf über  $150^\circ$  notwendig. Diese Reaktionsbedingungen ergeben bei empfindlicheren Nucleosiden teilweise Zersetzungen, die Zersetzungsprodukte müssen säulenchromatographisch abgetrennt werden. Bei 5-halogenierten Desoxynucleosiden lassen sich diese Methoden wegen vollständiger Zersetzung überhaupt nicht mehr anwenden.

### Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein möglichst schonendes und einfaches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I aufzufinden.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem Verbindungen der allgemeinen Formel II



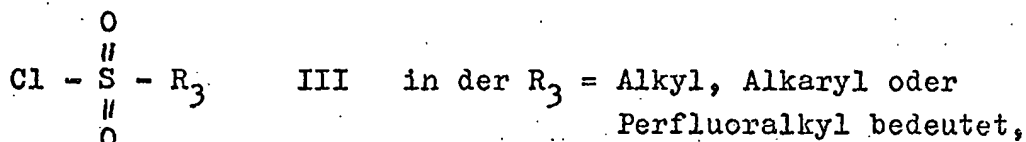
II, in der Y, Z und R die oben genannte Bedeutung haben,

mit Agentien der Formel XH, wobei X die oben genannte Bedeutung hat, umgesetzt werden.

Die Ausgangsverbindungen II sind teils natürlich vorkommend, teils leicht zu synthetisieren.

Die Umsetzung dieser Ausgangsverbindungen wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Äther, vorzugsweise Dioxan oder THF, Amiden wie DMF oder Kohlenwasserstoffen durchgeführt.

Nach Lösung der Ausgangsverbindung werden 1-5, vorzugsweise 2, Äquivalente NaH zugesetzt. Dabei bildet sich das Natriumsalz unter Freiwerden von Wasserstoff. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet ist, was im Falle des Ftorafurs (I, X=O, Y=O, Z=F, R'=Tetrahydrofuryl) ca. 1 Stunde dauert, werden 1-10 Mol, vorzugsweise 5 Mol, Sulfonsäurechlorid der Formel III



zugesetzt.

Erfindungsgemäß wird vor allem p-Toluolsulfochlorid verwendet. Der Fortgang der Veresterungsreaktion wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nachdem das gesamte Ausgangsmaterial in den Sulfonester überführt ist, was im Falle des Ftorafurs ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur dauert, wird mit XH umgesetzt. Zur Einführung der Aminogruppe wird z.B. methanolisches Ammoniak im Überschuß zugesetzt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs erfolgt nach Entfernen des Lösungsmittels und Aufnehmen in einem für die Chromatographie geeigneten Lösungsmittel, im Falle von Aminoverbindungen in Wasser. Die Lösung wird auf einen Kationenaustauscher in H-Form gebracht und mit Wasser eluiert, um die Nebenprodukte zu entfernen. Danach wird mit verdünntem wässrigen Ammoniak eluiert, eingengt und gegebenenfalls umkristallisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch milde Reaktionsführung aus. Ein weiterer Vorteil gegenüber vergleichbaren Verfahren besteht darin, daß bei Normaldruck und vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Auf diese Weise sind 4-substituierte Pyrimidin-Derivate zugänglich geworden, die wegen ihrer chemischen Empfindlichkeit bisher nicht hergestellt werden konnten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv und verfügen u.a. über cytostatische, bakteriostatische, virustatische und fungistatische Wirkungen.

Die Erfindung soll anschließend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Cytidin (I,  $X=NH_2$ ,  $Y=O$ ,  $Z=H$ ,  $R=$ Ribose)

3,7 g Triacetyluridin werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der  $H_2$ -Entwicklung (2-4 h) wird 9,5 g Toluolsulfochlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wird  $60^\circ$  erwärmt (1 h), um die Tosylatbildung zu vervollständigen. Es wird unter Eiskühlung 50 ml Ammoniak-gesättigtes Methanol zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Danach wird zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit Diäthyläther extrahiert und aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute 2 g = 82% F:  $229^\circ$

##### Beispiel 2

5-Hydroxymethyl-2'-desoxycytidin (I,  $X=NH_2$ ,  $Y=O$ ,  $Z=CH_2OH$ ,  $R=2'$ -Desoxyribose)

3,82 g 3',5-Diacetyl-5-acetoxymethyl-2-desoxyuridin werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der  $H_2$ -Entwicklung (3-5 h) wird 9,5 g Toluol-

sulfochlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wird kurz erwärmt (auf ca. 60°), danach mit 50 ml Ammoniak-gesättigtem Methanol versetzt und 20 h bei 20° belassen. Aufarbeitung wie unter 1.

Ausbeute: 1,6 g = 62% F: 202°

### Beispiel 3

1-Tetrahydrofuryl-5-fluorcytosin (I, X=NH<sub>2</sub>, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl)

2 g Ftorafur (II, X=O, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl) werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Abklingen der H<sub>2</sub>-Entwicklung (1-2 h) wird 9,5 g Toluolsulfochlorid beigegeben und 20 h bei 20° gerührt. Zum Schluß wird 1-2 h erwärmt (auf 60°) und nach Abkühlen mit 50 ml Ammoniak-gesättigtem Methanol unter Kühlung versetzt. Nach ca. 2 h wird zur Trockne eingeeengt (max. 30°), der Rückstand in 50% Methanol gelöst und über eine Ionenaustauschersäule (H<sup>+</sup> Form) gegeben. Es wird zunächst mit Wasser/Methanol und danach mit 2,5% wäßrigem Ammoniak eluiert. Zur weiteren Reinigung wird gegebenenfalls eine Ionenaustauschersäule (-N<<sup>R</sup><sub>R</sub> - Form) nachgeschaltet. Die Lösung kristallisiert beim Einengen.

Ausbeute: 1,3 g = 55% F: 220°

### Beispiel 4

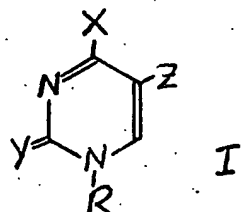
1-Tetrahydrofuryl-4-hydrazino-5-fluor-pyrimidon (2)  
(I, X=NHNH<sub>2</sub>, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl)

2 g Ftorafur werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, mit 0,5g Natriumhydrid und nach 1-2 h mit 9,5 g Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 20 h wird 1-2 Std. erwärmt und unter Kühlung mit einer methanolischen Hydrazinlösung versetzt. Aufarbeitung wie unter 3.

Ausbeute: 1,16 g = 51% F: 217°

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I



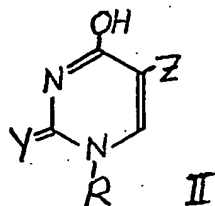
in der X =  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHNH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$ ,  
 $\text{NH-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$ ,  $\text{NHOH}$ ,  
 $\text{N}_3$ ,  $\text{NH-CH}(\text{R}_1)\text{COOR}_2$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{Sr}$ ,  $\text{OR}_1$ ,  
 Äthylenimin oder Hal,  
 wobei  $\text{R}_1$  = H, Alkyl, Aryl oder  
 Alkaryl und  
 $\text{R}_2$  = H oder Alkyl dar-  
 stellt,

Y = O, S, NH

Z = Hal, ggf. substituiertes Alkyl,  
 Aryl, Alkoxy und

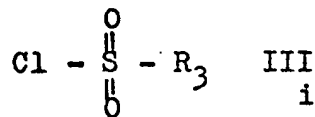
R = ein ggf. durch Phosphat oder  
 Halogen verestertes, in den OH-  
 Gruppen geschütztes Monosaccha-  
 rid, Aryl, Alkyl, heterocycli-  
 scher Rest bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen



Formel II, in der Y, Z und R  
 die oben genannte Bedeutung ha-  
 ben, in Gegenwart von NaH mit  
 einem Sulfonsäurechlorid in  
 einen Sulfonester überführt und  
 anschließend mit XH, wobei X  
 die oben genannte Bedeutung hat,  
 bzw. seinen Salzen umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Sul-  
 fonsäurechlorid eine Verbindung der Formel III



in der  $\text{R}_3$  = Alkyl, Alkaryl, Perfluoralkyl  
 bedeuten

eingesetzt und die Umsetzung zwischen  $0^\circ$  und  $100^\circ$ , vorzugs-  
 weise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.